



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35859 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/167; A61K 31/57;
A61P 11/06; A61P 11/00;
A61K 9/14**
- (43) Date de publication : **01.12.2014**

-
- (21) N° Dépôt : **37200**
- (22) Date de Dépôt : **11.07.2014**
- (30) Données de Priorité : **25.01.2012 EP 12152392.2**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2013/051187 23.01.2013**
- (71) Demandeur(s) : **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A I-43100 Parma (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **MONARI, Elisa ; CANTARELLI, Anna Maria ; COCCONI, Daniela ; PASQUALI, Irene**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **FORMULATION DE POUDRE SÈCHE COMPORTANT UN CORTICOSTÉROÏDE ET UN BÊTA-ADRÉNERGIQUE POUR ADMINISTRATION PAR INHALATION**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une formulation de poudre sèche qui comporte un corticostéroïde et un médicament bêta2-adrénergique en combinaison, son processus de préparation et ses utilisations thérapeutiques.

- 1 -

صيغة مسحوق جاف تشتمل على كورتيكوستيرويد وعقار بيتا- أدريني المفعول للإعطاء

عبر الاستنشاق

الملخص

يتعلق الاختراع بصيغة مسحوق جاف تشتمل على كورتيكوستيرويد وعقار بيتا 2- أدريني المفعول في توليفة، وطريقة تحضيرها، واستخداماتها العلاجية.

01 DEC 2014

صيغة مسحوق جاف تشتمل على كورتيكوستيرويد و عقار بيتا- أدريني المفعول للإعطاء

عبر الاستنشاق

الوصف الكامل

المجال التقني :

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير صيغ للإعطاء عبر الاستنشاق بواسطة وسائل استنشاق المسحوق الجاف.

على وجه التحديد، يتعلق الاختراع بتوفير صيغة مسحوق جاف تشتمل على كورتيكوستيرويد و عقار بيتا-2 - أدريني المفعول في توليفة، وطريقة تحضيرها، والاستخدامات العلاجية لها.

الخلفية التقنية :

تتضمن المواد الفعالة التي يتم توصيلها عادةً بواسطة الاستنشاق موسعات قصبية مثل العوامل 10 المساعدة لمستقبل بيتا-2 أدريني المفعول والعوامل المضادة كولينية الفعل، وكورتيكوستيرويد، والعوامل المضادة للحساسية والمكونات الفعالة الأخرى التي يمكن إعطاؤها بصورة فعالة بواسطة الاستنشاق، مما يعمل على زيادة المؤشر العلاجي وتقليل الآثار الجانبية للمادة الفعالة.

يكون فورموتيرول، على سبيل المثال 2' - هيدروكسي-5'-[RS]-1- هيدروكسي-2
{ [RS]-p-ميثوكسي- α -ميثيل فينيثيل] أمينو [إيثيل] فورمانيليد، على وجه التحديد
ملح فيومارات الخاص به (الذي يتم الإشارة إليه بتعبير FF)، معروف جيداً بعامل مساعد

لمستقبل بيتا - 2 أدريبي المفعول، والمستخدم إكلينيكيًا حالياً في علاج ربو القصبة الهوائية، مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) والاضطرابات ذات الصلة.

يكون بيكلوميتازون داي بروبيونات (BDP) عبارة عن ستيرويد مضاد للالتهاب كامن، يُسمى (17R،16S،14S،13S،11S،10S،9R،8S)-9-كلورو-11-هيدروكسي-10،13،16-تراي-ميثيل-35-أوكسو-17-2-بروبيونيل (أوكسي) أسيتيل]-دوديكا هيدرو-3H-سيكلو بنتا [a] فين أنثرين-17-يل بروبيونات، والذي يتوفر في عدد كبير من الاسماء التجارية المستخدمة للوقاية و/ أو علاج أمراض القناة التنفسية الالتهابية.

تتوفر حالياً وسائل الاستنشاق ذات الجرعة المقاسة مرتفعة الضغط (pMDIs) والتي تتضمن كلا المكونات الفعالة في توليفة، حيث يكون كلاهما مذاب في خليط من HFA134a وإيثانول كمذيب مشترك في السوق. وتم ذكره في المجال تحت اسم صيغة فائقة الدقة .BDP/FF.

توفر الصيغة المذكورة ترسيب مرتفع في الرئة وتوزيع منتظم في الشجرة القصبية، وتتسم بأنها تكون قادرة على توصيل جزء كبير من الجسيمات التي يكون لها قطر يساوي أو يقل عن 1.1 ميكرون. على وجه التحديد، عند تشغيل وسائل الاستنشاق، فتعمل على زيادة الجزء الذي يمكن استنشاقه إلى حوالي 40% وجزء الجسيمات الذي يكون له قطر يساوي أو يقل عن 1.1 ميكرون لحوالي 12% لكلا المكونات الفعالة.

تتعلق السمة الرئيسية للصيغة المذكورة بالاخترق المحسن في الجزء البعيد للقصبة السنخية للشجرة التنفسية حيث يكون من المعروف أن الالتهاب يلعب دوراً هاماً في التفاقم التلقائي لأعراض الربو

حيث يكون من المعروف أن تكون كثافة مستقبلات بيتا - 2 أدريني المفعول مرتفعة على وجه التحديد.

مع ذلك، على الرغم من شيوعها، يمكن أن يكون للصيغة pMDI بعض المساوئ على وجه التحديد في المرضى من المسنين والأطفال، والتي تظهر غالباً بسبب صعوبة تزامن التشغيل من الجهاز مع التنفس.

تشكل وسائل استنشاق المسحوق الجاف (DPIs) بديل ملائم لـ MDIs لإعطاء العقاقير في المسالك الهوائية.

من ناحية أخرى، يجب استخدام العقاقير المستهدفة للاستنشاق في صورة مساحق جافة كجسيمات مسحوقة. يمكن أن يشكل الإسهام الحجمي للجسيمات عقبة في تصميم صيغة متكافئة علاجياً مع الصيغة التي يتم فيها توصيل العقاقير في صورة قطرات سائلة.

يكشف الطلب الدولي رقم 01/78693 عن صيغة مسحوق جاف تشتمل على فورموتيرول و BDP بالاشتراك مع المكون الفعال، كمادة حاملة، وجزء من الجسيمات الخشنة وجزء مصنوع من جسيمات السواغ الدقيق وستيارات الماغنسيوم.

عند تشغيل جهاز الاستنشاق، يبلغ الجزء الذي يمكن استنشاقه من BDP حوالي 40%، بينما يبلغ جزء فورموتيرول حوالي 47%.

يقدم مؤخراً المرجع Mariotti *et al* (European Respiratory Society Annual Congress held in Amsterdam on September 24-28, 2011)، بيانات حول صيغة المسحوق الجاف FF/BDP التي تتضمن جزء قابل للتنفس يبلغ حوالي 70% لكلا المكونات الفعالة.

بالتالي يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير صيغة مسحوق من DPIs تشتمل على فورموتيرول فيومارات وBDP في توليفة، للتغلب على المشكلات المذكورة سابقاً وعلى وجه التحديد يتعلق الاختراع بتوفير صيغة مسحوق لها سمات علاجية تتوافق مع الصيغ المناظرة لصيغة pMDI في صورة محلول.

يتم تقديم حلاً للمشكلة بواسطة صيغة الاختراع الحالي :

الكشف عن الاختراع :

يتعلق الاختراع بتوفير صيغة مسحوق جاف للاستخدام في وسيلة استنشاق الصيغة الجافة (DPI) تشتمل على :

(أ) جزء من الجسيمات الدقيقة المصنوعة من خليط مكون من 90 إلى 99.5 % بالوزن من من جسيمات من السواغ المقبول فسيولوجياً و5.0 إلى 10 % بالوزن من ستيرات الماغنسيوم، ويكون للخليط المذكورة متوسط قطر كتلة يقل عن 20 ميكرون؛

(ب) جزء من الجسيمات الخشنة المكونة من سواغ مقبول صيدلانياً والتي يكون لها متوسط قطر كتلة يساوي أو يزيد عن 100 ميكرون، حيث تتراوح نسبة الجسيمات الدقيقة إلى الجسيمات الخشنة بين 1 : 30 و 99 : 70 % بالوزن؛ و

(ج) فورموتيرول فيومارات داي هيدرات في توليفة مع بيكلوميتازون داي بروبيونات (BDP) كمكون فعال في صورة جسيمات مسحوقة؛ حيث (1) يكون لما لا يزيد عن 10% من جسيمات BDP المذكورة قطر يقل عن 6.0 ميكرون، (2) يكون لما لا يزيد عن 50% من الجسيمات المذكورة قطر يتراوح بين 5.1 ميكرون و0.2 ميكرون؛ و(3) يكون لـ 90% على الأقل من الجسيمات المذكورة قطر يقل عن 7.4 ميكرون.

في جانب ثانٍ، يتعلق الاختراع بعملية لتحضير صيغة مسحوق جاف للاختراع تشتمل على خطوة مزج الجسيمات الحاملة مع المكونات الفعالة.

في جانب ثالث، يتعلق الاختراع بتوفير وسيلة استنشاق المسحوق الجاف المملوء بصيغة المسحوق الجاف.

في جانب رابع، يشير الاختراع إلى الصيغة المذكورة للاستخدام في الوقاية و/ أو علاج المرض الالتهابي أو انسداد المسالك الهوائية مثل الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD).

في جانب خامس، يشير الاختراع إلى الوقاية من و/ أو علاج الأمراض الالتهابية أو مرض انسداد المسالك الهوائية مثل الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، ويشتمل على إعطاء كمية كافية من صيغة الاختراع بواسطة الاستنشاق.

في جانب سادس، يشير الاختراع إلى استخدام الصيغة المذكورة في تصنيع دواء للوقاية من و/ أو علاج المرض الالتهابي أو انسداد المسالك الهوائية مثل الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD).

تعريفات:

يعني تعبّر " مقبولة فسيولوجياً " مادة حاملة آمنة دوائياً.

يعني تعبّر " كمية فعالة علاجياً يومية " كمية المكون الفعال الذي تم إعطاؤه بواسطة الاستنشاق عند تشغيل وسائل الاستنشاق.

يمكن توصيل الجرعة اليومية المذكورة في مرة واحدة أو أكثر من مرات التشغيل (في صورة

دفعات أو نفخات) من جهاز الاستنشاق.

يعني تعبير " جسيمات دقيقة" جسيمات لها حجم جسيمات يصل إلى بعض عشرات الميكرون.

يعني تعبير " مسحوقة" أن المادة يكون لها حجم يصل إلى بعض الميكرونات.

يعني تعبير "خشنة" أن الجسيمات يكون لها حجم يتراوح من 1 إلى بعض مئات الميكرون.

في التعبيرات العامة، يتم تحديد حجم الجسيمات بواسطة قياس السمات المكافئة لقطر الكرية، المعروفة بقطر الحجم، بواسطة حيود أشعة الليزر.

يمكن تحديد حجم الجسيم بواسطة قياس قطر الكتلة بواسطة وسائل معروفة جيداً، على سبيل المثال، جهاز تحليل منخل.

يرتبط قطر الحجم (VD) بقطر الكتلة (MD) بواسطة كثافة الجسيمات (مع افتراض الحجم المعتمد على كثافة الجسيمات).

في الطلب الحالي، يتم التعبير عن حجم الجسيم للمكونات الفعالة وفقاً لقطر الحجم، بينما يتم التعبير عن حجم السواغ في صورة قطر الكتلة.

يكون للجسيم توزيع طبيعي (جاوسي) والذي يتم تحديده وفقاً لمتوسط قطر الحجم أو الكتلة (VMD أو MMD) والذي يتناظر لحجم أو قطر الكتلة الذي يبلغ 50% بالوزن من الجسيمات، وبشكل اختياري وفقاً لحجم قطر الكتلة الذي يبلغ 10% و 90% من الجسيمات، على التوالي.

تتمثل طريقة أخرى لتحديد توزيع حجم الجسيم في ذكر القيم الثلاث: (1) متوسط حجم القطر

d (5.0,v) والذي يكون عبارة عن حجم القطر حيث يوجد 50% من التوزيع مرتفعاً و50% من التوزيع منخفضاً؛ (2) قطر (حجم،9.0)، حيث يكون 90% من توزيع الحجم أقل من القيمة المذكورة؛ (3) قطر (حجم،1.0)، حيث يكون 10% من توزيع الحجم أقل من القيمة المذكورة. ويكون الحيز عبارة عن عرض التوزيع على أساس 10%، 50%، و90% من قيم التقسيم الجزئي ويتم حسابه وفقاً للصيغة.

$$\text{Span} = \frac{D[v,0.9] - D[v,0.1]}{D[v,0.5]}$$

عند التضييب، يتم التعبير عن حجم الجسيم في صورة قطر الكتلة الحركي الهوائي (MAD) ويتم التعبير عن توزيع حجم الجسيم في صورة متوسط قطر الكتلة الحركي الهوائي (MMAD). يشير MA10 إلى إمكانية نقل الجسيمات المعلقة في تيار الهواء. يتناظر MMAD مع قطر الكتلة الحركي الهوائي لـ 50% بالوزن من الجسيمات.

يشير تعبير "الكريات الصلبة" إلى الوحدات الكروية أو شبه الكروية التي يكون الجزء اللي منها مصنوعاً من جسيمات السواغ الخشنة.

يشير تعبير "تشكيل كريات" إلى عملية تدوير الجسيمات التي تحدث أثناء المعالجة.

يشير 5 "قابلية التدفق الجيدة" إلى تشكيل صيغة يمكن تناولها بسهولة أثناء عملية التصنيع للتأكد من التوصيل الدقيق والمتحدد للجرعة الفعالة علاجياً.

يمكن تقييم خواص التدفق بواسطة الاختبارات المختلفة مثل زاوية الاستقرار، مؤشر Carr's، نسبة Hausner أو التدفق من خلال الفتحة.

في سياق الطلب الحالي يتم اختبار خواص التدفق بواسطة قياس معدل التدفق من خلال الفتحة بواسطة الطريقة المذكورة في 7.3 the European Pharmacopeia (Eur. Ph.)، الطبعة السابعة.

يشير تعبير "التجانس الجيد" إلى صيغة، حيث عند المزج، يكون انتظام توزيع المكون الفعالة الذي يتم التعبير عنه في صورة معامل التغير (CV) والمعروف أيضاً بالانحراف القياسي النسبي (RSD)، أقل من 2.5%، وبشكل مفضل يساوي أو يقل عن 1.5%.

يشير تعبير "جزء قابل للتنفس" إلى مؤشر نسبة الجسيمات الفعالة الذي يصل بعمق في رئة المريض.

يتم تقييم الجزء القابل للتنفس، الذي يسمى أيضاً بتعبير جزء الجسيم الدقيق (FPF)، باستخدام جهاز معلمي مناسب مثل Andersen Cascade Impactor (ACI)، Multi Stage، Liquid Impinger (MLSI) أو Next Generation Impactor (NGI)، وبشكل مفضل بواسطة ACI، وفقاً للإجراءات المذكورة في الموسوعات الدوائية العامة، على وجه التحديد في the European Pharmacopeia (Eur. Ph.) 7.3، الطبعة السابعة.

ويتم التقدير باستخدام نسبة مئوية بين كتلة الجسيم الدقيق (أي جرعة الجسيم الدقيق السابقة) والجرعة التي تم توصيلها.

يتم تقدير الجرعة التي تم توصيلها بواسطة الترسيب التراكمي في الجهاز، بينما يتم تقدير الجسيم الدقيق من ترسيب الجسيم الذي يكون له قطر يقل عن 0.5 ميكرون.

يعني تعبير "وقاية" طريقة تقليل بدء المرض.

يعني تعبير " معالجة" طريقة الحصول على النتائج النافعة أو المطلوبة. يمكن أن تتضمن النتائج النافعة والسريرية، على غير سبيل الحصر، تخفيف أو تحسين واحدة أو أكثر من الأعراض أو الظروف، وتقليل تأثير المرض، واستقرار حالة المرض (أي عدم تدهوره)، الوقاية من انتشار المرض، تأثير أو إبطاء تطور المرض، تحسين أو تخفيف الحالة المرضية، والهجوم (سواء كان الجزئي5أو الكلي)، سواء يمكن الكشف عنه أو لا يمكن الكشف عنه. كما يعني التعبير إطالة فترة البقاء مقارنةً بفترة البقاء المتوقعة في حالة عدم استقبال العلاج.

يشير تعبير "تغليف" إلى تغطية جسيمات السواغ بواسطة تشكيل طبقة غشائية رقيقة من ستيرات الماغنسيوم حول الجسيمات المذكورة.

الوصف التفصيلي للاختراع:

يتعلق الاختراع بتوفير صيغة مسحوق جاف للاستخدام في وسيلة استنشاق المسحوق الجاف (DPI) تشتمل على جزء من الجسيمات الدقيقة (أ)، جزء من الجسيمات الخشنة (ب) وفورموتيرول فيومارات (FF) داي هيدرات في توليفة مع بيكلوميتازون داي بروبيونات (BDP) كمكونات فعالة، والتي يكون لها السمات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة.

تشكل الأجزاء (أ) و(ب) جسيمات "المادة الحاملة".

على نحو غير متوقع تم اكتشاف أنه من أجل الحصول على صيغة مسحوق جافة FF/BDP مكافئة علاجياً لتلك الصيغة المناظرة لصيغة pMDI في السوق، يكون من الضروري توفير جزء قابل للتنفس بدرجة كبيرة (FPF) بالإضافة إلى جزء كبير من الجسيمات التي يكون لها قطر مساوي أو أقل من 1.1 ميكرون، لكلا المكونات الفعالة.

تم اكتشاف أنه يمكن تحقيق ذلك بواسطة التحكم الشديد في حجم الجسيم لـ BDP المسحوق، وبشكل مفضل التحكم في مساحة السطح النوعية له.

على نحو غير متوقع، تم أيضاً اكتشاف أنه من خلال ضبط توزيع حجم الجسيم لـ BDP وفقاً للقيم المذكورة في هذه الوثيقة، يزداد الجزء القابل للتنفس ليس ذلك فحسب بل أيضاً يزداد جزء فورموتيبول فيومارات (أكثر من 60% مقابل حوالي 47%).

علاوة على ذلك، يسمح استخدام BDP مسحوق الذي يتسم بتوزيع حجم جسيم محدد جيد وضيق ومختار بإنتاج جزء الجسيم الدقيق له بشكل قابل للإنتاج (FPF) أثناء الإعطاء المتكرر.

كما تظهر الصيغة وفقاً للاختراع تجانساً جيداً للمكونات الفعالة، وقابلية تدفق جيدة وثبات فيزيائي وكيميائي جيداً في جهاز الاستنشاق قبل الاستخدام لأغراض صيدلانية.

بصورة 40 أضعاف، يمكن تشكيل جسيمات السواغ الدقيقة والخشنة من أي من المواد المقبولة فيسولوجياً أو توليفة منها؛ وتكون السواغات المفضلة عبارة عن تلك المصنوعة من مواد سكرية بلورية، على وجه التحديد لاكتوز؛ وبشكل مفضل غالباً تلك المصنوعة من α -لاكتوز مونوهيدرات.

بشكل مفضل، يتم تشكيل كل من جسيمات السواغ الخشنة وجسيمات السواغ الدقيقة من α -لاكتوز 5 مونوهيدرات.

يجب أن يتضمن جزء الجسيمات الدقيقة (أ) متوسط قطر كتلة (MMD) يقل عن 20 ميكرون، بصورة نافعة ما يساوي أو ما يقل عن 15 ميكرون، وبشكل مفضل ما يساوي أو يقل عن 10 ميكرون، وبشكل مفضل غالباً ما يساوي أو يقل عن 6 ميكرون.

بصورة نافعة، يقل 90% من قطر الكتلة للجسيمات الدقيقة (أ) عن 35 ميكرون، وبصورة نافعة أيضاً يقل عن 25 ميكرون، وبشكل مفضل يقل عن 15 ميكرون، وبشكل مفضل غالباً يقل عن 10 ميكرون.

يمكن أن تتراوح النسبة بين جسيمات السواغ وستيارات الماغنسيوم داخل الجزء (أ) على أساس جرعات للمكونات الفعالة.

بصورة نافعة، يتكون الجزء المذكور من 90 إلى 99.5% بالوزن من السواغ و 0.5 إلى 10% بالوزن من ستيارات الماغنسيوم، وبشكل مفضل ما يتراوح من 95 إلى 99% من السواغ، وبشكل مفضل ما يتراوح من 1 إلى 5% من ستيارات الماغنسيوم. وتبلغ النسبة المفضلة 98% من السواغ و 2% من ستيارات الماغنسيوم.

بصورة نافعة، يكون لـ 90% على الأقل بالوزن من الجسيمات ستيارات الماغنسيوم قطر كتلة أولي لا يزيد عن 35 ميكرون و MMD لا يزيد عن 15 ميكرون، وبشكل مفضل ما لا يزيد عن 10 ميكرون.

بصورة نافعة، تعمل ستيارات الماغنسيوم على تغليف سطح جسيمات السواغ بطريقة ما بحيث يبلغ سطح التغليف 5% على الأقل، وبشكل مفضل أكثر من 10%، وبشكل مفضل غالباً أكثر من 15%، وبشكل مفضل غالباً ما يساوي أو أكثر من 35%.

عندما تكون جسيمات السواغ مصنوعة من لاكتوز، يمكن تحديد مدى تغليف السطح، الذي يشير إلى نسبة إجمالي سطح جسيمات السواغ المغلفة بواسطة ستيارات الماغنسيوم، بواسطة قياس زاوية تلامس الماء، ثم باستخدام المعادلة المعروفة في المجال باسم Cassie and Baxter، المذكورة في صفحة 338 المرجع -328, 10(10), 1984, Colombo I et al II Farmaco

341 والمذكورة فيما يلي.

$$\cos\theta_{\text{mixture}} = f_{\text{MgSt}} \cos\theta_{\text{MgSt}} + f_{\text{lactose}} \cos\theta_{\text{lactose}}$$

حيث تكون f_{MgSt} و f_{lactose} عبارة عن أجزاء مساحة السطح من ستيرات الماغنسيوم واللاكتوز؛

وتكون θ_{MgSt} عبارة عن زاوية تلامس الماء لستيرات الماغنسيوم؛

وتكون θ_{lactose} عبارة عن زاوية تلامس الماء من اللاكتوز

وتكون θ_{mixture} عبارة عن قيم زاوية التلامس التجريبية.

لأغراض الاختراع، يمكن تحديد زاوية التلامس باستخدام الطرق التي تعتمد بصورة أساسية على قياس الزوايا. ويتضمن ذلك الملحوظة المباشرة للزاوية التي تم تشكيلها بين الركيزة الصلبة والسائل في ظروف الاختبار. وبالتالي يمكن إجراؤها ببساطة، ويتمثل القيد الوحيدة في التحيز المحتمل الناتج عن التغير بين المشغلين. مع ذلك يتضح أنه يمكن التغلب على العيب المذكور بواسطة تبني إجراء آلي كلي، مثل تحليل الصورة المدعم بالكمبيوتر. تتمثل الطريقة النافعة على وجه التحديد في طريقة السقوط اللاطئية أو الثابتة والتي يتم إجراؤها بصورة نمطية بواسطة وضع قطرة سائل على سطح المسحوق في صورة قرص يتم الحصول عليه بواسطة الضغط (طريقة قرص المسحوق المضغوط).

كما يمكن تحديد مدى تغطية ستيرات الماغنسيوم لسطح جسيمات السواغ بواسطة مجهر الفحص الإلكتروني (SEM)، وهي تقنية تحليلية متنوعة معروفة جيداً.

يمكن تزويد المجهر الدقيق بجهاز تحليل EDX (جهاز تحليل الأشعة السينية المشتت

للإلكترون)، والذي يعمل على إنتاج صورة انتقائية لأنواع محددة من الذرات، على سبيل المثال ذرات الماغنسيوم. بهذه الطريقة يكون من المحتمل الحصول على مجموعة واضحة من البيانات حول توزيع ستيرات الماغنسيوم على سطح جسيمات السواغ.

على نحو بديل يمكن دمج SEM مع القياس الطيفي IR أو Raman لتحديد مدى التغليف، وفقاً للإجراءات المعروفة.

تتمثل تقنية أخرى يمكن استخدامها بصورة نافعة في القياس الطيفي للإلكترون الضوئي للأشعة السينية (XPS)، والذي يمكن من خلاله حساب كل من مدى التغليف وعمق الطبقة الغشائية لستيرات الماغنسيوم حول جسيمات السواغ.

يمكن تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ) وفقاً لأحد الطرق التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي رقم 01/78693. وبشكل مفضل، يمكن تحضيره بواسطة السحق المشترك، وبشكل مفضل غالباً باستخدام مطحنة كروية. في بعض الحالات، يمكن أن يكون الطحن المشترك لمدة ساعتين على الأقل نافعاً، على الرغم من أن زمن المعالجة يعتمد بوجه عام على حجم الجسيم الأولي لجسيمات السواغ وتقليل الحجم المطلوب المراد الحصول عليه.

في نموذج مفضل للاختراع يتم السحق المشترك للجسيمات بدءاً من جسيمات السواغ التي يكون لها قطر أقل من 250 ميكرون وجسيمات ستيرات الماغنسيوم التي يكون لها قطر كتلة أقل من 35 ميكرون باستخدام طاحونة نفثية، وبشكل مفضل غلاف جوي خامل، على سبيل المثال في جو من النيتروجين.

على سبيل المثال، يمكن استخدام ألفا - لاكتوز مونوهيدرات المتوفر تجارياً مثل Meggle D 30 أو Spherolac 100 (Germany، Wasserburg، Meggle) كسواغ بادئ.

بشكل اختياري، يمكن إخضاع جزء الجسيمات الدقيقة (أ) إلى خطوة تهيئة وفقاً للظروف التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي الذي لم يتم البت فيه رقم 2011/131663.

يجب أن يكون لجسيمات السواغ الخشنة للجزء (ب) MMD يبلغ على الأقل 100 ميكرون، وبشكل مفضل أكثر من 125 ميكرون، وبشكل مفضل ما يساوي أو أكبر من 150 ميكرون، وبشكل مفضل غالباً ما يساوي أو ما يزيد عن 175 ميكرون.

بصورة نافعة، يكون لجميع الجسيمات الخشنة قطر كتلة يتراوح من 50-1000 ميكرون، وبشكل مفضل يتراوح بين 60 و500 ميكرون.

في نماذج محددة للاختراع، يجب أن يتراوح قطر الكتلة للجسيمات الخشنة المذكورة بين 80 و200 ميكرون، وبشكل مفضل بين 90 و150 ميكرون، بينما في نموذج آخر، يمكن أن يتراوح قطر الكتلة بين 200 و400 ميكرون، وبشكل مفضل بين 210 و355 ميكرون.

في نموذج مفضل للاختراع، يتراوح قطر الكتلة للجسيمات الخشنة بين 210 و355 ميكرون.

بوجه عام، يختار الماهرون في المجال الحجم الأكثر ملائمةً لجسيمات السواغ الخشنة بواسطة النخل، باستخدام وسيلة تصنيف ملائمة.

عندما يتراوح قطر الكتلة للجسيمات الخشنة بين 200 و400 ميكرون، يُفضل أن يكون لجسيمات السواغ الخشنة سطح منشطر بشكل مرتفع نسبياً، أي، حيث يوجد شقوق ومنخفضات ومناطق مجوفة أخرى، والتي يتم الإشارة إليها بصورة مجمعة في هذه الوثيقة بتعبير انشطارات. يمكن تعريف تعبير جسيمات خشنة " منشطرة بصورة مرتفعة نسبياً" وفقاً لمعامل الانشطار أو معامل التفضن كما تم الوصف في الطلب الدولي رقم 01/78695 والطلب الدولي رقم 01/78693، المستخدم كمرجع في هذه الوثيقة، ويمكن تمييزه وفقاً للوصف المذكور

في هذه الوثيقة. كما يمكن تمييز الجسيمات الخشنة المذكورة وفقاً للكثافة المفرعة أو إجمالي حجم الدخول كما يتضح في الطلب الدولي رقم 01/78695، حيث تم استخدام التعليمات الواردة فيه كمرجع في هذه الوثيقة.

بصورة نافعة تكون الكثافة المفرعة للجسيمات الخشنة المذكورة أقل من 0.8 جم/سم³، وبشكل مفضل بين 0.8 و 5.0 جم/سم³. يبلغ إجمالي حجم التدخول 0.8 سم³ على الأقل وبشكل مفضل 9.0 سم³ على الأقل.

تتراوح النسبة بين جزء الجسيمات الدقيقة (أ) وجزء الجسيمات الخشنة (ب) بين 1 : 99 و 30 : 70% بالوزن، وبشكل مفضل ما يتراوح من 2 : 98 و 20 : 80% بالوزن. في نموذج مفضل، تتراوح النسبة بين 10 : 90 و 15 : 85% بالوزن، وبشكل مفضل غالباً تبلغ النسبة 10 : 90 بالوزن.

عادةً ما إجراء خطوة مزج جسيمات السواغ الخشنة (ب) والجسيمات الدقيقة (أ) في خلط مناسب، على سبيل المثال خلطات إزاحي مثل Turbula™، أو خلطات دوارة أو الخلطات المباشرة مثل Diosna™ لمدة 5 دقائق على الأقل، وبشكل مفضل لمدة 30 دقيقة، وبشكل مفضل غالباً لمدة ساعتين على الأقل. بوجه عام، يقوم الماهر في المجال بضبط زمن المزج وسرعة دوران الخلط للحصول على خليط متجانس.

عندما تكون جسيمات السواغ الخشنة التي تكون في كريات مطلوبة للحصول على كريات صلبة وفقاً للتعريف المذكور سابقاً، يتم عادةً إجراء خطوة المزج لمدة 4 ساعات على الأقل.

تتسم جميع الجسيمات المسحوقة من بيكلوميتازون داي بروبونات (BDP) بتوزيع حجم جسيم محدد جيد وضيق ومختار بطريقة ما بحيث: (1) يكون لما لا يزيد عن 10% من الجسيمات المذكورة قطر يقل عن 6.0 ميكرون، وبشكل مفضل ما يساوي أو يقل عن 7.0

ميكرون، (2) يكون لما لا يزيد عن 50% من الجسيمات المذكورة قطر يتراوح بين 5.1 ميكرون و0.2 ميكرون، وبشكل مفضل ما يتراوح بين 6.1 و9.1 ميكرون؛ و(3) يكون لـ 90% على الأقل من الجسيمات المذكورة قطر يساوي أو يقل عن 7.4 ميكرون، وبشكل مفضل ما يساوي أو يقل عن 0.4 ميكرون، وبشكل مفضل غالباً ما يساوي أو يقل عن 8.3 ميكرون.

يتسم توزيع الحجم المحدد لـ BDP بـ : قطر (حجم 1.0) يتراوح بين 0.1 و8.0 ميكرون، وبشكل مفضل بين 0.85 و95.0 ميكرون؛ قطر (حجم 5.0) يتراوح بين 0.1 و5.2 ميكرون وبشكل مفضل بين 0.1 و9.1 ميكرون، قطر (حجم 9.0) يتراوح بين 0.2 و7.4 ميكرون، وبشكل مفضل بين 0.3 و0.4 ميكرون.

رغم ذلك يجب أن يتراوح عرض توزيع حجم الجسيم من جسيمات BDP المذكورة، والذي يتم التعبير عنه بالحيز ، بين 0.1 و2.2، وبشكل مفضل يتراوح بين 0.1 و3.2، وبشكل مفضل غالباً يتراوح بين 0.1 و6.2، وفقاً لمرجع Chew et al J Pharm Pharmaceut Sci 2002, 5, 162-168، ويتناظر الحيز لـ [قطر (حجم،9.0)-قطر (حجم،1.0)] / قطر (حجم،5.0).

بصورة لـ 99% على الأقل من الجسيمات المذكورة [قطر (حجم،99.0)] يساوي أو يقل عن 0.6 ميكرون، ويكون لجميع الجسيمات بدرجة كبيرة قطر حجم يتراوح بين 0.6 و4.0 ميكرون، وبشكل مفضل يتراوح بين 0.5 و5.0 ميكرون.

يتم تحديد حجم الجسيمات النشطة بواسطة قياس السمات المكافئة لقطر الكرية، المعروفة بقطر الحجم، بواسطة حيود أشعة الليزر. في الأمثلة المذكورة، تم تحديد قطر الحجم باستخدام جهاز

Malvern، مع ذلك، يمكن استخدام جهاز مكافئ آخر بواسطة الماهرين في المجال.

بصورة نافعة، يكون للجسيمات المسحوقة من BDP أيضاً مساحة سطح محددة تتراوح بين 5.7 و 0.7 م²/جم، وبشكل مفضل يتراوح بين 5.9 و 8.6 م²/جم. يتم تحديد مساحة السطح المحددة بواسطة طريقة امتصاص النيتروجين (Brunauer-Emmett-Teller (BET وفقاً للإجراء المعروف جيداً في المجال.

يمكن أن يكون لجميع الجسيمات المسحوقة من فورموتيرول فيومارات داي هيدرات قطر أقل من 10 ميكرون، وبشكل مفضل أقل من 6 ميكرون. بصورة نافعة يكون لـ 90% على الأقل من الجسيمات حجم قطر يقل عن 0.5 ميكرون. في نموذج محدد، يكون توزيع حجم الجسيم بصورة ما بحيث: (1) يكون لما لا يزيد عن 10% من الجسيمات حجم قطر يقل عن 8.0 ميكرون، (2) يكون لما لا يزيد عن 50% من الجسيمات حجم قطر يقل عن 7.1 ميكرون؛ و(3) يكون لـ 90% على الأقل من الجسيمات حجم قطر يقل عن 0.5 ميكرون. كما يتسم فورموتيرول فيومارات داي هيدرات المسحوق المستخدم في صيغة الاختراع أيضاً بمساحة سطح محددة تتراوح بين 5.7 و 5.6 م²/جم، وبشكل مفضل يتراوح بين 2.5 و 5.6 م²/جم، وبشكل مفضل غالباً يتراوح بين 5.5 و 8.5 م²/جم.

كما يمكن تحضير كل من المكونات الفعالة المسحوقة المستخدمة في صيغة الاختراع بواسطة السحق في طاحونة مناسبة. ويتم تحضيرها بشكل مفضل بواسطة الطحن باستخدام طاحونة تعمل بطاقة المائع تقليدية مثل وسائل سحق الطاحونة النفثية المتوفرة تجارياً والتي تتضمن حجرات طحن مختلفة الأقطار. وفقاً لنوع الجهاز وحجم الدفعة، يكون الماهر في المجال قادراً على ضبط متغيرات الطاحونة بصورة مناسبة مثل ضغط التشغيل، معدل التغذية وظروف التشغيل الأخرى لتحقيق حجم الجسيم المطلوب.

يمكن تحضير الجسيمات الحاملة التي تشتمل على جزء الجسيمات الدقيقة وجزء الجسيمات الخشنة بواسطة المزج في جهاز مناسب معروفة للماهرين في المجال، على سبيل المثال خلط Turbula™. يُفضل مزج الجزأين في خلط Turbula™ يعمل بسرعة دوران تبلغ 16 دورة في الدقيقة لفترة تتراوح بين 30 و300 دقيقة، وبشكل مفضل فترة تتراوح بين 150 و240 دقيقة.

يمكن مزج خليط الجسيمات الحاملة مع جسيمات المكون الفعال بواسطة مزج المكونات في جهاز مناسب معروف للماهرين في المجال، مثل خلط Turbula™ لفترة زمنية كافية لتحقيق تجانس المكونات الفعالة في الخليط النهائي، وبشكل مفضل تتراوح الفترة بين 30 و120 دقيقة، وبشكل مفضل غالباً تتراوح الفترة بين 45 و100 دقيقة.

بشكل اختياري، في نموذج بديل، يتم في البداية مزج أحد المكونات الفعالة مع جزء من الجسيمات الحاملة ثم يتم دفع المزيج الناتج من خلال منخل، ثم يتم مزج مكون فعال آخر والجزء المتبقي من الجسيمات الحاملة مع الخليط الذي تعرض للمنخل؛ في النهاية يتم نخل الخليط الناتج من خلال المنخل، وخلطه مرة أخرى.

يقوم الماهر في المجال باختيار حجم شبكة المنخل على أساس حجم الجسيم للجسيمات الخشنة.

سوف تعتمد النسبة بين الجسيمات الحاملة والمكونات الفعالة على نوع جهاز الاستنشاق المستخدم والجرعة المطلوبة.

بصورة نافعة، يمكن أن تكون صيغة الاختراع مناسبة لتوصيل كمية علاجية من كلا المكونات الفعالة في مرة واحدة أو أكثر من مرات التشغيل (دفعات أو نفثات) لجهاز الاستنشاق.

على سبيل المثال، سوف تكون الصيغ المناسبة لتوصيل 6-12 ميكرو جرام من فورموتيرول (في صورة فيومارات داي هيدرات) لكل مرة تشغيل، على وجه التحديد 6 ميكرو جرام أو

على وجه التحديد، ولتحقيق توزيع حجم الجسيم المحدد لـ BDP، يكون من المفضل استخدام جهاز سحق من الطاحونة النفثية الذي يتضمن حجرة سحق لها قطر يبلغ 300 مم.

في نموذج مفضل، يتعلق الاختراع بصيغة مسحوق جافة للاستخدام في وسيلة استنشاق المسحوق الجاف (DPI) تشتمل على :

(أ) جزء من الجسيمات الدقيقة المصنوعة من خليط مُكون من 98% بالوزن من جسيمات ألفا - لاكتوز مونوهيدرات و 2% بالوزن من ستيرات الماغنسيوم، ويكون للخليط المذكور متوسط قطر كتلة يساوي أو يقل عن 6 ميكرون؛

(ب) جزء من جسيمات خشنة مكون من ألفا - لاكتوز مونوهيدرات لها قطر كتلة يتراوح بين 212 و 350 ميكرون وتبلغ النسبة بين الجسيمات الدقيقة والجسيمات الخشنة 10 : 90% بالوزن؛
و

(ج) فورموتيرول فيومارات داي هيدرات في توليفة مع بيكلوميتازون داي بروبيونات (BDP) كمكون فعال ويكون كلاهما في صورة جسيمات مسحوقة؛ حيث (1) يكون لما لا يزيد عن 10% من جسيمات BDP المذكورة قطر [d (قطر، 1.0)] يقل عن 7.0 ميكرون، (2) يكون لما لا يزيد عن 50% من الجسيمات المذكورة قطر [(حجم، 5.0)] يتراوح بين 6.1 ميكرون و 9.9 ميكرون؛ و(3) يكون لـ 90% على الأقل من الجسيمات المذكورة قطر يقل عن 0.4 ميكرون.

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير صيغة مسحوق جاف التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة تشتمل على خطوة مزج جزء الجسيمات الدقيقة (أ)، وجزء من الجسيمات الخشنة (ب) مع كلا المكونات الفعالة المسحوقة.

12 ميكرو جرام لكل مرة تشغيل، و200-50 ميكرو جرام من بيكلوميتازون داي بروبيونات لكل مرة تشغيل، على وجه التحديد 100،50 أو 200 ميكرو جرام لكل مرة تشغيل.

يمكن أن تختلف الكمية الفعالة علاجياً اليومية من 6ميكرو جرام إلى 24 ميكرو جرام لمادة فورموتيرول وما يتراوح من 50ميكرو جرام إلى 800 ميكرو جرام لمادة BDP.

يمكن استخدام صيغة المسحوق الجاف للاختراع في أي وسيلة استنشاق للمسحوق الجاف.

يمكن تصنيف وسائل استنشاق المسحوق الجاف (DPIs) إلى نوعين رئيسيين: (1) وسائل استنشاق أحادية الجرعة، لإعطاء جرعات مقسمة فرعياً أحادية من المركب الفعال؛ ويتم عادةً ملء كل جرعة مفردة في كبسولة؛

(2) وسائل استنشاق متعددة الجرعة محملة مسبقاً بكميات من المواد الأساسية الفعالة الكافية لدورات علاجية طويلة.

تكون صيغة المسحوق الجافة المذكورة مناسبة على وجه التحديد لوسائل الاستنشاق متعددة الجرعة DPIs التي تشتمل على خزان يمكن من خلاله سحب الجرعات العلاجية المفردة عند الطلب من خلال تشغيل الجهاز المذكورة في الطلب الدولي رقم 2004/012801. وتكون الأجهزة متعددة الجرعة الأخرى التي يمكن استخدامها على سبيل المثال DISKUS™ من شركة GlaxoSmithKline، وTURBOHALER™ من AstraZeneca، وTWISTHALER™ من Schering وCLICKHALER™ من شركة of Innovata. وفيما يتعلق بأمثلة الأجهزة أحادية الجرعة المتوفرة في السوق، يمكن ذكر ROTOHALER™ من شركة GlaxoSmithKline وHANDIHALER™ من شركة Boehringer Ingelheim.

في نموذج مفضل للاختراع، يتم ملء صيغة المسحوق الجاف في DPI الذي تم الكشف عنه في الطلب الدولي رقم 2004/012801.

في الحالة المراد فيها تجنب دخول الرطوبة في الصيغة، يكون من المطلوب لف DPI في عبوة مرنة قادرة على مقاومة دخول الرطوبة مثل تلك التي تم الكشف عنها في البراءة الأوروبية رقم 176008.

يمكن إعطاء صيغة الاختراع لمنع و/ أو علاج مجموعة كبيرة من الحالات التي تتضمن اضطرابات التنفس مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) والربو من جميع الأنواع ومعدلات الحدة.

كما يمكن علاج الأمراض التنفسية الأخرى التي تتسم بانسداد المسالك الهوائية المحيطة نتيجةً للالتهاب أو وجود مخاط مثل انسداد القصبات الهوائية المزمن، والتهاب القصبات المزمن باستخدام هذا النوع من الصيغة. يتم توضيح الاختراع بواسطة الأمثلة التالية.

أمثلة

مثال 1 - طريقة تحضير دفعات مختلفة من الجسيمات المسحوقة من بيكلوميتازون داي

بروبيونات

يتم طحن دفعات مختلفة من بيكلوميتازون داي بروبيونات في وسيلة سحق طاحونة نفثية MC (Jetpharma Sa, Switzerland) JETMILL® 300 التي تتضمن حجرة طحن يبلغ قطرها

300مم.

تكون الدفعات المسحوقة مميزة وفقاً لتوزيع حجم الجسيم ومساحة السطح النوعية.

تم تحديد حجم الجسيم بواسطة حيود أشعة الليزر باستخدام جهاز Malvern. يكون المتغير الذي يتم الأخذ به في الاعتبار هو حجم القطر بالميكرون الذي يبلغ 10%، 50% و 90% من الجسيمات ويتم التعبير عنه في صورة قطر (حجم، 1.0)، قطر (حجم، 5.0) و قطر (حجم، 9.0)، على التوالي، والذي يتناظر مع قطر الكتلة مع افتراض الحجم الذي يعتمد على كثافة الجسيمات. ويتم تحديد الحيز [قطر (حجم، 9.0) - قطر (حجم، 1.0)] / قطر (حجم، 5.0). يتم تحديد مساحة السطح المحددة (SSA) بواسطة امتصاص النيتروجين BET باستخدام جهاز Coulter SA3100 كمتوسط التحديدات الثلاث.

يتم توضيح البيانات ذات الصلة في جدول 1.

جدول 10-1 توزيع حجم الجسيم ومساحة السطح المحددة (SSA) للدفعات مختلفة من بيكلوميتازون داي بروبيونات المسحوق

| دفعه 4 | دفعه 3 | دفعه 2 | دفعه 1 | حجم جسيم (ميكرو متر) |
|--------|--------|--------|--------|------------------------|
| 91.0 | 95.0 | 96.0 | 86.0 | قطر (حجم، 1.0) |
| 84.1 | 71.1 | 81.1 | 63.1 | قطر (حجم، 5.0) |
| 76.3 | 97.2 | 33.3 | 15.3 | قطر (حجم، 9.0) |

| | | | | |
|------|------|------|------|--------------------------|
| 54.1 | 19.1 | 31.1 | 41.1 | حيز |
| 28.6 | 12.6 | 90.5 | 61.6 | SSA (م ² /جم) |

مثال 2 - طريقة تحضير جزء الجسيمات الدقيقة (أ)

تم تحضير حوالي 40 كجم من الجسيمات المطحونة بصورة مشتركة.

يتم إجراء عملية سحق مشتركة لجسيمات α -لاكتوز مونوهيدرات التي يكون لها حجم جسيم يقل عن 250 ميكرون (Meggler D 30, Meggle)، وجسيمات ستيرات الماغنسيوم لها حجم جسيم يقل عن 35 ميكرون بنسبة 98 : 2% بالوزن بواسطة الطحن في طاحونة نفثية تعمل في جو من النيتروجين للحصول على جزء الجسيمات الدقيقة (أ).

في نهاية المعالجة، يكون للجسيمات المسحوقة بصورة مشتركة المذكورة متوسط قطر كتلة (MMMD) يبلغ حوالي 6 ميكرون.

مثال 3 - طريقة تحضير "المادة الحاملة" [جزء (أ) + جزء (ب)]

تم مزج عينة من الجسيمات الدقيقة لمثال 1 مع جسيمات خشنة مشقوقة من α -لاكتوز مونوهيدرات تتضمن قطر كتلة يتراوح بين 212 - 355 ميكرون، ويتم الحصول عليها بواسطة النخل، بنسبة 90 : 10% بالوزن.

يتم إجراء عملية المزج في خلاط Turbula يعمل بسرعة دوران تبلغ 16 دورة في الدقيقة لمدة 240 دقيقة.

يُسمى الخلائط الناتجة من الجسيمات، فيما يلي بتعبير "مادة حاملة".

مثال 4 - طريقة تحضير صيغة مسحوق جاف

تم مزج جزء من "المادة الحاملة" كما تم الحصول عليه في مثال 3 مع فورموتيرول فيومارات داي هيدرات مسحوق (FF) في خلاط Turbula لمدة 30 دقيقة بمعدل 32 دورة في الدقيقة ويتم دفع الخليط الناتج من خلال المنخل الذي يبلغ حجم الشبكة له 3.0 مم (300 ميكرومتر).

تم مزج بيكلوميتازون داي بروبيونات المسحوق (BDP) دفعة 1 أو 4 كما تم الحصول عليه في مثال 1 والجزء المتبقي من "المادة الحاملة" في خلاط Turbula لمدة 60 دقيقة بمعدل 16 دورة في الدقيقة مع الخليط الذي تم نخله للحصول على الصيغة النهائية.

تبلغ نسبة المكونات الفعالة لـ 10مجم من "المادة الحاملة" 6 ميكرو جرام من FF داي هيدرات (الجرعة التي تم توصيلها نظرياً 5.4 ميكرو جرام) و 100 ميكرو جرام من BDP.

تتميز صيغ المسحوق من حيث أداء الإيروسول بعد تحميله في وسيلة استنشاق المسحوق الجاف متعدد الجرعة المذكور في الطلب الدولي رقم 2004/012801.

يتم تقييم أداء الإيروسول باستخدام جهاز Andersen Cascade Impactor (ACI) وفقاً للظروف المذكورة في الموسوعة الطبية الأوروبية الطبعة السادسة 2008، الفقرة 18.9.2، الصفحات 293-295.

بعد الرش بالإيروسول لثلاث جرعات، يتم فك الجهاز ACI ويتم استخلاص العقار المترسب في المراحل بواسطة الغسيل باستخدام خليط مذيب وتقسيمه بواسطة كروموتوجراف سائل مرتفع الأداء (HPLC). يتم تقدير المتغيرات التالية: (1) الجرعة التي تم توصيلها والتي تكون عبارة عن كمية العقار التي تم توصيلها من الجهاز المستخلص في جهاز الصدم؛ (2) كتلة الجسيم الدقيق

(FPM) والتي تكون عبارة عن الجرعة التي تم توصيلها والتي يكون لها حجم جسيم يساوي أو يقل

عن 0.5 ميكرون؛ (3) جزء الجسيم الدقيق (FPF) والذي يكون عبارة عن نسبة جرعة الجسيم الدقيق ؛ (4) MMAD.

تم توضيح النتائج (متوسط قيمة \pm S.D) في جدول 2.

جدول 2- أداء الإيروسول

| دفعه 4 | دفعه 1 | عينه |
|-------------------|-------------------|---|
| | | FF |
| 1.5 (0.3 \pm) | 5.5 (0.2 \pm) | الجرعة التي تم توصيلها [ميكرو جرام] |
| 2.3 (0.2 \pm) | 4.3 (0.3 \pm) | كتلة الجسيمات الدقيقة 5 > ميكرو متر [ميكرو جرام] |
| 0.63 (2.0 \pm) | 8.62 (4.0 \pm) | جزء الجسيمات الدقيقة 5 > ميكرو متر [%] |
| 8.0 (1.0 \pm) | 9.0 (1.0 \pm) | كتلة الجسيمات الدقيقة 1 > ميكرو متر [ميكرو جرام] |
| 6.15 (4.0 \pm) | 9.16 (1.0 \pm) | جزء الجسيمات الدقيقة 1 > ميكرو متر [%] |

| | | |
|---------------------------|---------------------------|--|
| (0.± 0)75 .1 | (0.± 0)69 .1 | MMAD [ميكرو متر] |
| BDP | | |
| (5.± 3)2 .88 | (7.± 3)8 .89 | الجرعة التي تم توصيلها [ميكرو جرام] |
| (9.± 2)4 .52 | (0.± 4)0 .54 | كتلة الجسيمات الدقيقة [ميكرو جرام] |
| (8.± 1)4 .59 | (3.± 2)1 .60 | جزء الجسيمات الدقيقة [%] |
| (7.± 1)1 .23 | (5.± 2)2 .24 | كتلة الجسيمات الدقيقة > 1 ميكرو متر [ميكرو جرام] |
| (2.± 1)2 .26 | (9.± 1)9 .26 | جزء الجسيمات الدقيقة > 1 ميكرو متر [%] |
| ^a (1.± 0)25 .1 | ^a (1.± 0)23 .1 | MMAD [ميكرو متر] |

^aGSD عبارة عن الانحراف القياسي الهندسي

من البيانات الواردة في جدول 2، يتضح أن الصيغ التي تم تحضيرها باستخدام الدفعات المسحوقة من BDP لمثال 1 تظهر الجزء الذي يمكن تنفسه بصورة كبيرة (FPF)، لكلا المكونات الفعالة (ما يزيد بصورة طفيفة عن 60%) مقارنةً بصيغة Pmdi المناظرة المتوفرة حالياً في السوق (حوالي 40%).

كما يؤدي ذلك إلى ظهور جزء كبير من الجسيمات التي يكون لها قطر مساوي أو يقل عن 1.1

ميكرون (أكثر من 25% لكلا المكونات الفعالة).

مثال 5- مكافئ علاجي لصيغة المسحوق الجافة FF/BDP للاختراع مع الصيغة

المناظرة pMDI المتوفرة حالياً في السوق

تم تصميم الدراسة لتوضيح أن صيغة المسحوق الجافة FF/BDP التي يتم توصيلها من خلال DPI الذي تم الكشف عنه في الطلب الدولي رقم 2004/012801 تكون مكافئة للصيغة المناظرة لـ pMDI المتوفرة في السوق.

تصميم الدراسة:

دراسة إكلينيكية تبادلية خماسية الاتجاهات، محجوبة - مزدوجة، زائفة مزدوجة.

تم أخذ عينة عشوائية من 69 مريض مصاب بالربو باستخدام 60% FEV₁ إلى 90% محدد مسبقاً. تكون الجرعات الخمس المفردة التي تم اختبارها عبارة عن: 24/400 ميكرو جرام FF/BDP من خلال DPI أو pMDI، 6/100 ميكرو جرام FF/BDP من خلال DPI أو pMDI ومجموعة علاج إرضائي.

الهدف الأولي:

تكون FEV₁ AUC_{0-12h} عبارة عن مساحة الحجم التنفسية المدفوعة تحت المنحنى لفترة زمنية تتراوح من صفر إلى 12 ساعة.

تكون FEV₁₅ عبارة عن أقصى كمية من الهواء والتي يمكن دفعها في صورة زفير في ثانية واحدة.

النتائج:

بالنسبة لـ FEV_1AUC_{0-12h} ، تمت الإشارة إلى عدم التناقص بين الصيغ المنخفضة ومرتفعة الجرعة.

تكون الجرعتين أفضل من مجموعة العلاج الإرضائي بدرجة كبيرة. تم توضيح زيادة الجرعة المرتفعة مقابل الجرعة المنخفضة لكلا الصيغ على FEV_1AUC_{0-12h} ، للوصول إلى قيمة هامة إحصائياً لـ DPI. ويكون الآمان وقابلية التحمل جيدة وقابلة للمقارنة.

مثال 6- دليل آخر للتكافؤ العلاجي لصيغة المسحوق الجافة FF/BDP للاختراع

مع الصيغة المناظرة pMDI المتوفرة حالياً في السوق

يتمثل هدف الدراسة في اختبار فاعلية 6/100 ميكرو جرام من صيغة المسحوق الجافة FF/BDP التي تم توصيلها من خلال DPI (والتي تم الإشارة إليها في هذه الوثيقة بتعبير FF/BDP DPI) الذي تم الكشف عنه في الطلب الدولي رقم 2004/012801 مقابل نفس الجرعة للصيغة المناظرة pMDI المتوفرة في السوق (التي يتم الإشارة إليها في هذه الوثيقة بتعبير FF/BDP pMDI) و 100 ميكرو جرام من صيغة BDP DPI المتوفرة في السوق (Clenil®، يتم الإشارة إليها فيما بعد بتعبير BDP DPI).

تصميم الدراسة:

تم إجراء تجربة إكلينيكية ثلاثية الطور، لمدة 8 أسابيع، متعددة جنسيات المرضى، متعددة المراكز، عشوائية، محجوبة مزدوجة، زائفة -ثلاثية، مقننة فعالة، ذات 3 مجموعات متوازية في مرضى من البالغين يعانون من الربو.

تم إعطاء جرعة استنشاق واحدة مرتين يومياً لكل صيغة لمدة شهر من المعالجة.

الهدف الأولي:

لتوضيح أن FF/BDP DPI تكون غير متناقصة عن FF/BDP pMDI من حيث التغير في من المستوى الأساسي لفترة المعالجة الكلية في ذروة التدفق التنفسي الصباحي للجرعة المسبقة المتوسطة (PEF).

تكون PEF عبارة عن أقصى سرعة تنفس للفرد، كما تم القياس بواسطة مقياس تدفق الذروة، ويتم استخدام جهاز محمول باليد صغير لمراقبة قدرة الفرد على لاستنشاق الهواء. كما يعمل على قياس تدفق الهواء من خلال القصبات الهوائية ومن ثم قياس درجة انسداد المسالك الهوائية.

الأهداف الثانوية:

تقييم الزيادة تفوق FF/BDP DPI عن BDP DPI من حيث التغير في القيمة الأساسية لفترة المعالجة الكلية في صباح الجرعة المسبقة المتوسطة PEF؛

تقييم تأثير FF/BDP DPI على المتغيرات الوظيفية الأخرى وعلى المعايير الناتجة الإكلينيكية، والأمان والقدرة على التحمل.

النتائج:

تمت الإشارة إلى عدم تناقص FF/BDP DPI بالنسبة لـ FF/BDP pMDI وفقاً لمتغير الفاعلية الأولي.

تم الحصول على نفس النتائج كما هو الحال في صباح الجرعة المسبقة PEF التي تم الحصول

عليها في مساء الجرعة المسبقة .PEF.

لم تتم ملاحظة وجود اختلافات كبيراً بين المعالجات وفقاً للتغير اليومية في .PEF.

تمت الإشارة إلى التفوق على BDP DPI لكل من FF/BDP DPI و FF/BDP pMDI .

يمكن مقارنة الصيغة FF/BDP DPI بالصيغة FF/BDP pMDI وفقاً للأمان والقدرة على

التحمل.

عناصر الحماية

- 1 - صيغة مسحوق جاف للاستخدام في وسيلة استنشاق المسحوق الجاف (DPI) تشتمل على:
- 1 (أ) جزء من الجسيمات الدقيقة المصنوعة من خليط مكون مما يتراوح من 90 إلى 99.5% بالوزن من جسيمات من السواغ المقبول فسيولوجياً وما يتراوح من 0.5 إلى 10% بالوزن من مستحبات الماغنسيوم، ويكون للخليط المذكورة متوسط قطر كتلة يقل عن 20 ميكرون؛
- 2 (ب) جزء من الجسيمات الخشنة المكونة من سواغ مقبول صيدلانياً يكون له متوسط قطر كتلة يساوي أو يزيد عن 100 ميكرون، حيث تتراوح نسبة الجسيمات الدقيقة إلى الجسيمات الخشنة بين 1 : 99 و 30 : 70% بالوزن؛ و
- 3 (ج) فورموتيرول فيوماراتداي هيدرات في توليفة مع بيكلوميتازون داي برويونات (BDP) كمكون فعال كلاهما في صورة جسيمات مسحوقة؛ حيث (1) يكون لما لا يزيد عن 10% من جسيمات BDP المذكورة حجم قطر يقل عن 0.6 ميكرون، (2) يكون لما لا يزيد عن 50% من الجسيمات المذكورة حجم قطر يتراوح بين 1.5 ميكرون و 2.0 ميكرون؛ و (3) يكون لـ 90% على الأقل من الجسيمات المذكورة حجم قطر يقل عن 4.7 ميكرون.
- 1 4
- 1 5
- 2 - الصيغة وفقاً لعنصر الحماية 1 حيث يتراوح القطر (حجم 0.1) بين 0.8 و 1.0 ميكرون، ويتراوح القطر (حجم 0.5) بين 1.5 و 2.0 ميكرون، ويتراوح القطر (حجم 0.9) بين 2.5 و 4.7 ميكرون ويتراوح حيز حجم الجسيم، المحدد في صورة [قطر (حجم، 0.9) - قطر (حجم، 0.1)] / قطر (حجم، 0.5) بين 1.2 و 2.2.
- 3 - الصيغة وفقاً لعنصر الحماية 2، حيث يكون لجسيمات BDP حيز حجم جسيم يتراوح

- بين 1.3 و2.1. 2
- 4- الصيغة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة 1 إلى 3، حيث تتسم الجسيمات BDP أيضاً بمساحة سطح محددة تتراوح بين 5.5 و7.0 م²/جم. 1
2
- 5- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية 4، حيث تتراوح مساحة السطح المحددة بين 5.9 و6.8 م²/جم. 1
2
- 6- الصيغة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تتراوح نسبة الجسيمات الدقيقة (أ) والجسيمات الخشنة (ب) بين 2 : 98 و20 : 80% بالوزن. 1
2
- 7- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية 6، حيث تبلغ النسبة 10 : 90% بالوزن. 1
- 8- الصيغة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون لجزء الجسيمات الدقيقة (أ) متوسط قطر كتلة يساوي أو يقل عن 10 ميكرون. 1
2
- 9- الصيغة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون الجسيمات الخشنة (ب) مصنوعة من ألفا - لاكتوز مونوهيدرات. 1
2
- 10- الصيغة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون للجسيمات الخشنة (ب) متوسط قطر كتلة يساوي أو يزيد عن 175 ميكرون. 1
2
- 11- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية 10، حيث يتراوح قطر الكتلة بين 212 و355 ميكرون. 1

- 2
- 12- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية 1 تتكون من:
- 1 (أ) جزء من الجسيمات الدقيقة المصنوعة من خليط مُكون من 98% بالوزن من جسيمات ألفا - لاكتوز مونوهيدرات و 2% بالوزن من مستحبات الماغنسيوم، ويكون للخليط المذكور متوسط قطر كتلة يساوي أو يقل عن 6 ميكرون؛
- 2 (ب) جزء من جسيمات خشنة مكون من ألفا - لاكتوز مونوهيدرات له قطر كتلة يتراوح بين 212 و 355 ميكرون وتتراوح نسبة الجسيمات الدقيقة إلى الجسيمات الخشنة بين 10 :
- 3 90% بالوزن؛ و
- 8 (ج) فورموتيرول فيومارات داي هيدرات في توليفة معيكلوميثازون داي بروبيونات (BDP) كمكون فعال كلاهما في صورة جسيمات مسحوقة؛ حيث (1) يكون لما لا يزيد عن 10% من جسيمات BDP المذكورة حجم قطر يقل عن 0.7 ميكرون، (2) يكون لما لا يزيد عن 50% من الجسيمات المذكورة حجم قطر يتراوح بين 1.6 ميكرون و 1.9 ميكرون؛ و (3) يكون لـ 90% على الأقل من الجسيمات المذكورة حجم قطر يقل عن 4.0 ميكرون.
- 13
- 13- جهاز استنشاق المسحوق الجاف المزود بصيغة مسحوق جاف وفقاً لعنصر الحماية 1.
- 2
- 14- الصيغة وفقاً لعنصر الحماية 1 للاستخدام في الوقاية و/ أو علاج المرض الالتهابي أو انسداد المسالك الهوائية، الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD).
- 2